

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-183819

(43)Date of publication of application : 15.07.1997

(51)Int.Cl.

C08F230/02

A61L 33/00

C08F230/08

C09D143/00

(21)Application number : 07-342470

(71)Applicant : NIPPON OIL & FATS CO LTD  
RES DEV CORP OF JAPAN  
NAKABAYASHI NORIO  
ISHIHARA KAZUHIKO

(22)Date of filing : 28.12.1995

(72)Inventor : SHIYUDOU KENSHIROU  
MATSUYAMA KAZUO  
SAKAKI HIDEJIRO  
KAMENOSONO KOJI  
NAKABAYASHI NORIO  
ISHIHARA KAZUHIKO

## (54) COPOLYMER HAVING PHOSPHOLIPID-LIKE STRUCTURE AND MEDICAL MATERIAL

## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a copolymer containing a phosphorylcholine group-containing monomer and a silyl group-containing monomer as constituents, capable of being adhered to the surfaces of substrates such as a glass substrate by simple operations, having high durability and high biological adaptability, and useful as a material for medical treatments, etc.

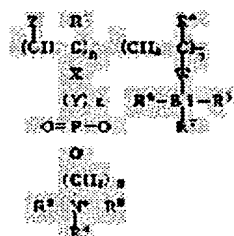
SOLUTION: This copolymer is obtained by randomly or alternately copolymerizing a phosphorylcholine group-containing monomer of formula I [X is a divalent residual group; Y is a 1-16C alkyleneoxy; Z is H, R<sup>2</sup>-O-CO (R<sup>2</sup> is a 1-10C alkyl, etc.); (m) is 0-10; R<sup>1</sup> is H, methyl; R<sup>3</sup>-R<sup>5</sup> are each H, a 1-6C hydroxyhydrocarbon] with a silyl group-containing monomer of formula II [w is -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub> (k is 0-4), etc.; R<sup>4</sup> is H, methyl; R<sup>6</sup> is a 1-10C alkoxy, a 6-14C aryloxy; R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> are each a 1-10C alkyl which may contain a halogen group], and has repeating units of formula III, uniformly distributed monomer constituent units (a, b), a number-average mol.wt. of 5,000-300,000, and a (a):(b) ratio of 95:5 to 50:50.



I



II



III

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-183819

(43) 公開日 平成9年(1997)7月15日

| (51) Int.Cl. <sup>8</sup> | 識別記号  | 庁内整理番号 | F I            | 技術表示箇所 |
|---------------------------|-------|--------|----------------|--------|
| C 0 8 F 230/02            | M N S |        | C 0 8 F 230/02 | M N S  |
| A 6 1 L 33/00             |       |        | A 6 1 L 33/00  | C      |
| C 0 8 F 230/08            | M N U |        | C 0 8 F 230/08 | M N U  |
| C 0 9 D 143/00            | P G L |        | C 0 9 D 143/00 | P G L  |

審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願平7-342470

(22) 出願日 平成7年(1995)12月28日

(71) 出願人 000004341

日本油脂株式会社

東京都渋谷区恵比寿四丁目20番3号

(71) 出願人 390014535

新技術事業団

埼玉県川口市本町4丁目1番8号

(71) 出願人 391012774

中林 宣男

千葉県松戸市小金原5丁目6番20号

(71) 出願人 592057341

石原 一彦

東京都小平市上水本町3-16-37

(74) 代理人 弁理士 酒井 一

最終頁に続く

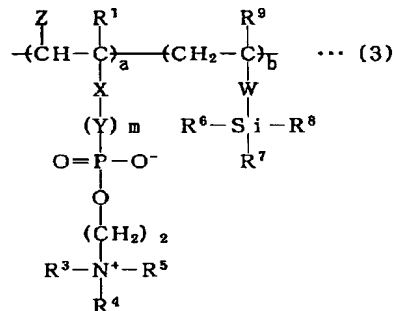
(54) 【発明の名称】 リン脂質類似構造を有する共重合体及び医療材料

(57) 【要約】

【課題】 基材表面に、簡便な操作で高い耐久性と生体適合性を持つコーティング層を形成できるリン脂質類似構造を有する共重合体、及びそれがコーティングされた医療用材料を提供する。

【解決手段】 (3) (W;  $-(CH_2)_{k-1}-$ ,  $-COO(C H_2)_k-$ ,  $-CONH-(CH)_k-$ ,  $-C_6H_4(CH_2)_k-$ 又は  $-C_6H_4CH_2NH(CH_2)_k-$ , X; 2価残基、Y; C 1 ~ 6 アルキレンオキシ基、Z; H かつ  $R^1OCO-$ ,  $k = 0 \sim 4$ ,  $m = 0 \sim 10$ ,  $R^1$ ; H かつメチル基、 $R^2$ ; C 1 ~ 10 アルキル基かつヒドロキシアルキル基、 $R^3R^4$ ; H かつ C 1 ~ 6 (ヒドロキシ) 炭化水素基、 $R^5$ ; C 1 ~ 10 アルコキシ基かつ C 6 ~ 14 アリールオキシ基、 $R^6R^7$ ; (ハロゲン含有) C 1 ~ 10 アルコキシ基、(ハロゲン含有) C 6 ~ 14 アリールオキシ基、C 1 ~ 10 アルキル基、O 含有 C 1 ~ 10 アルキル基又は N 含有 C 1 ~ 10 アルキル基、 $R^8$ ; H かつメチル基) で示される単位 a、b が均一に分布した数平均分子量 5000 ~ 300000、 $a : b = 95 : 5 \sim 50 : 50$  の共重合体を提供する。

【化1】

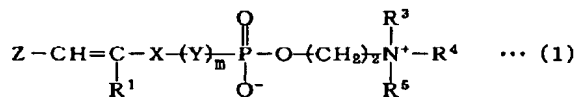


1

【特許請求の範囲】

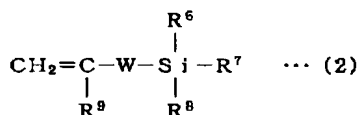
【請求項1】一般式(1)

【化1】



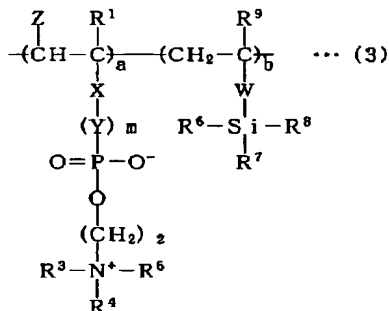
(式中、Xは2価の残基を、Yは炭素数1～6のアルキレンオキシ基を、またZは水素原子若しくは $R^2-O-CO-$ を示し、mは0～10の整数を、 $R^1$ は水素原子若しくはメチル基を、 $R^2$ は炭素数1～10のアルキル基又はヒドロキシアルキル基を示し、また $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^6$ は同一若しくは異なる基であって、水素原子又は炭素数1～6の炭化水素基若しくは炭素数1～6のヒドロキシ炭化水素基を示す。)で示される少なくとも1種のホスホリルコリン基含有モノマーと、一般式(2)

【化2】



(式中、Wは $-(CH_2)_k-$ 、 $-CO-O-(CH_2)_k-$ 、 $-CO-NH-(CH_2)_k-$ 、 $-C_6H_4-(CH_2)_k-$ 、又は $-C_6H_4-CH_2-NH-(CH_2)_k-$ のいずれかを示す。kは0～4の整数を、 $R^6$ は水素原子若しくはメチル基を、 $R^7$ は炭素数1～10のアルコキシ基又は炭素数6～14のアリールオキシ基を、 $R^8$ 及び $R^9$ は同一又は異なる基であって、ハロゲン原子を含んでもよい炭素数1～10のアルコキシ基、ハロゲン原子を含んでもよい炭素数6～14のアリールオキシ基、炭素数1～10のアルキル基、酸素原子を含む炭素数1～10のアルキル基、又は窒素原子を含む炭素数1～10のアルキル基を示す。)で示される少なくとも1種のシリル基含有モノマーとのランダム共重合又は交互共重合によって得られる、次の一般式(3)

【化3】



(式中、W、X、Y、Z、k、m、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 及び $R^9$ は式(1)及び(2)に記載のものと同一である。)で示される繰り返し単位を有し、それぞれのモノマー構成単位(a、b)が均一

2

に分布している数平均分子量が5000～300000であり、またaとbとの構成比が95:5～50:50であるリン脂質類似構造を有する共重合体。

【請求項2】 共重合体のrun numberが8以上である請求項1記載の共重合体。

【請求項3】 請求項1又は2に記載のリン脂質類似構造を有する共重合体が表面にコーティングされている医療用材料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、ホスホリルコリン基含有モノマーとシリル基含有モノマーとを構成成分とするリン脂質類似構造を有する共重合体及び該重合体をコーティングして得られる医療用材料に関する。

【0002】

【従来の技術】 ホスホリルコリン基含有重合体は、生体膜に由来するリン脂質類似構造に起因して、血液適合性、補体非活性化、生体物質非吸着性、抗血栓性等の生体適合性に優れ、また防汚性、保湿性等の優れた性質を有することが知られており、それぞれの機能を生かした生体関連材料の開発を目的とした重合体の合成及びその用途に関する研究開発が活発に行われている。

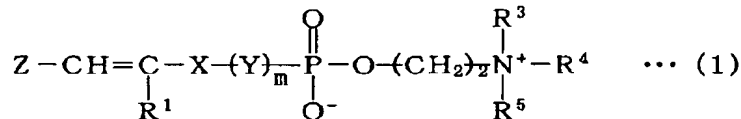
【0003】 特に、ガラス、セラミックス、金属等の加工成形が容易で十分な強度の得られる基材に、ホスホリルコリン基含有重合体を、前記の優れた性質を損なうことなく簡便に安定な層としてコーティングすることが求められている。この目的を達成するため、各種のコーティング材料が検討され、物理吸着、イオン結合による固定化、コーティング材料に反応性官能基を含有させ基材と共有結合させる方法、基材表面に反応活性点をつくりホスホリルコリン基含有モノマーをグラフト共重合する方法等各種のコーティング方法が提案されている。

【0004】 例えば、特開平3-39309号公報には、2-(メタクリロイルオキシ)エチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェートとメタクリル酸エステルとの共重合体が生体適合性を維持し且つ機械的性質及び成形性に優れていることが開示されている。また、特表平7-502053号公報には、基材表面に物理吸着、共有結合又はイオン結合する官能基を有するモノマーを密着性付与成分として共重合することが開示され、得られたホスホリルコリン基含有共重合体を基材表面にコーティングすると、蛋白質非吸着性、生体適合性等の性質に優れた医療用材料が得られることが示されている。この際、基材表面への密着性を高めるモノマー以外に、少量の(3-トリメトキシシリル)プロピルメタクリレートポリマー間の架橋性成分として使用できることも示されている。また、特開平7-51355号公報には、2-(メタクリロイルオキシ)エチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート80モル%、(3-メタクリロイルオキシプロピル)トリ

クロロシラン5モル%、及びメチルメタクリレート15モル%からなる三元共重合体が例示され、血液適合性が長期間にわたって保持されることが示されている。また、特表平6-510322号公報には、ステンレス鋼表面を(3-メタクリロイルオキシプロピル)トリメトキシシランで処理し、次いでホスホリルコリン基含有モノマーをグラフト共重合することによって優れた生体適合性材料が得られることが開示されている。さらに、特開平7-83923号公報には、ホスホリルコリン基含有ポリマーが蛋白質吸着防止剤として利用できることが開示されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】前述の通り、基材表面への密着性を高めるための努力が種々なされてきたが、生体適合性や防汚性等の機能を維持しつつ実用的に長期間の使用に耐える程十分な耐久性を与える重合体を得るには至っていない。特に、親水性が非常に高く、且つ化学的に不安定なホスホリルコリン基を含む重合体は無機系の金属、セラミックス及びガラス表面に対して前記機能を維持しつつ安定にコーティングすることは現状では非常に困難である。即ち、物理吸着では十分安定なコーティング層を得ることができず、イオン結合により固定化する方法では水媒体中に存在するイオン性物質との交換や表面荷電による生体物質の吸着が起りやすくなり、防汚性、生体適合性等前記機能と実用性のある耐久性を合わせ持ったコーティング層を得ることができない。また、コーティング材料に反応性官能基を含有させ基材と共有結合させる方法は、官能基が少量であれば基材に対する十分な密着性と耐久性とが得られず、多量になると機能発現が不十分となり、且つ副反応が起るとい問題点\*30



【0010】(式中、Xは2価の残基を、Yは炭素数1~6のアルキレンオキシ基を、またZは水素原子若しくは $\text{R}^2-\text{O}-\text{CO}-$ を示し、mは0~10の整数を、 $\text{R}^1$ は水素原子若しくはメチル基を、 $\text{R}^2$ は炭素数1~10のアルキル基又はヒドロキシアルキル基を示し、また $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ は同一若しくは異なる基であって、水素原子又は炭素数1~6の炭化水素基若しくは炭素数1~6のヒドロキシ炭化水素基を示す。)で示される少なくとも1種のホスホリルコリン基含有モノマーと、一般式(2)

【0011】

【化5】

\*点がある。特に、未反応の反応性官能基は機能面における悪影響を及ぼす場合が多く、また未反応の反応性官能基を少なくするため反応条件を厳しくすると不安定なホスホリルコリン基が劣化してしまう。特に、多量のクロロシリル基を有するモノマーの使用は、反応性の高いクロロシリル基の反応のみならず、重合及び貯蔵中に生成する塩化水素が、不安定なホスホリルコリン基に作用して加水分解、エステル交換、ゲル化等の悪影響を及ぼし、コーティングむらや血液適合性能の著しい低下を招く。また、基材表面に反応活性点を作りホスホリルコリン基含有モノマーをグラフト共重合する方法は、グラフト共重合を行うために反応雰囲気は無酸素状態とすることが必要であり、また予めプライマー処理をすることが必要である等反応工程が複雑であるという問題点がある。

【0006】従って、本発明の第1の目的は、前記問題点を解決し、特にガラス、セラミックス、金属等の基材表面に対して、簡便な操作によって高い耐久性と高い生体適合性を合わせ持つコーティング層を形成できるリン脂質類似構造を有する共重合体を提供することにある。

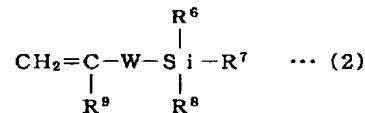
【0007】また、本発明の第2の目的は、前記共重合体がコーティングされていることにより、高い耐久性と高い生体適合性を合わせ持った医療用材料を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明によれば、一般式(1)

【0009】

【化4】

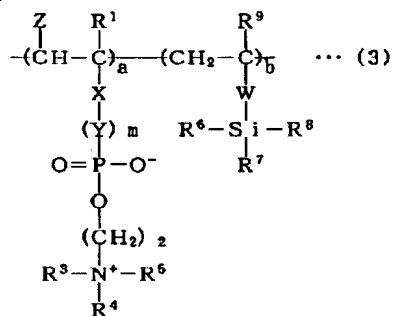


【0012】(式中、Wは $-(\text{CH}_2)_k-$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-(\text{CH}_2)_k-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_k-$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_k-$ 、又は $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_k-$ のいずれかを示す。kは0~4の整数を、 $\text{R}^9$ は水素原子若しくはメチル基を、 $\text{R}^8$ は炭素数1~10のアルコキシ基又は炭素数6~14のアリールオキシ基を、 $\text{R}^7$ 及び $\text{R}^6$ は同一又は異なる基であって、ハロゲン原子を含んでもよい炭素数1~10のアルコキシ基、ハロゲン原子を含んでもよい炭素数6~14のアリールオキシ基、炭素数1~10のアルキル基、酸素原子を含む炭素数1~10のアルキル基、又は窒素原子を含む炭素数1~10のア

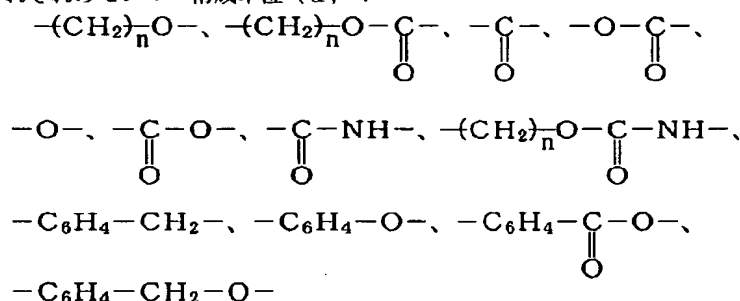
ルキル基を示す。)で示される少なくとも1種のシリル基含有モノマーとのランダム共重合又は交互共重合によって得られる、次の一般式(3)

【0013】

【化6】



【0014】(式中、W、X、Y、Z、k、m、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は式(1)及び(2)に記載のものと同ーである。)で示される繰返し単位を有し、それぞれのモノマー構成単位(a、\*



【0019】第1モノマーの具体例としては、例えば、2-(メタクリロイルオキシ)エチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、3-(メタクリロイルオキシ)プロピル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、4-(メタクリロイルオキシ)ブチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、5-(メタクリロイルオキシ)ペンチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、6-(メタクリロイルオキシ)ヘキシル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(メタクリロイルオキシ)エチル-2'-(トリエチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(メタクリロイルオキシ)エチル-2'-(トリプロピルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(メタクリロイルオキシ)エチル-2'-(トリブチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(メタクリロイルオキシ)エチル-2'-(トリフェニルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(メタクリロイルオキシ)エチル-2'-(トリヒドロキシメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(メタクリロイル

\*b)が均一に分布している数平均分子量が5000~30000であり、またaとbとの構成比が95:5~50:50であるリン脂質類似構造を有する共重合体が提供される。

【0015】また、本発明によれば、前記記載のリン脂質類似構造を有する共重合体が表面にコーティングされている医療用材料が提供される。

【0016】

【発明の実施の形態】本発明の共重合体は、一般式(1)で示される第1モノマーと一般式(2)で示される第2モノマーとを構成単位として含む。

【0017】第1モノマーは、前記一般式(1)で示されるホスホリルコリン基含有モノマーである。一般式(1)中、2価の残基Xとしては、具体的には下記に例示される2価の残基等を挙げることができる。但し式中、nは0~10の整数を示す。

【0018】

【化7】

30 オキシ)プロピル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(メタクリロイルオキシ)ブチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(メタクリロイルオキシ)ペンチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(メタクリロイルオキシ)ヘキシル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(ビニルオキシ)エチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(アリルオキシ)エチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(p-ビニルベンジルオキシ)エチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(p-ビニルベンゾイルオキシ)エチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(スチリルオキシ)エチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(p-ビニルベンジルオキシ)エチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(ビニルオキシカルボニル)エチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(アリルオキシカルボニル)エチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(アクリロイルアミノ)

エチル-2'-（トリメチルアンモニオ）エチルホスフェート、2'-（ビニルカルボニルアミノ）エチル-2'-（トリメチルアンモニオ）エチルホスフェート、2'-（アリルオキシカルボニルアミノ）エチル-2'-（トリメチルアンモニオ）エチルホスフェート、エチル-（2'-トリメチルアンモニオエチルホスホリルエチル）フマレート、ブチル-（2'-トリメチルアンモニオエチルホスホリルエチル）フマレート、ヒドロキシエチル-（2'-トリメチルアンモニオエチルホスホリルエチル）フマレート、エチル-（2'-トリメチルアンモニオエチルホスホリルエチル）マレート、ブチル-（2'-トリメチルアンモニオエチルホスホリルエチル）マレート、ヒドロキシエチル-（2'-トリメチルアンモニオエチルホスホリルエチル）マレート等を挙げることができる。使用に際しては単独若しくは混合物として用いることができる。

【0020】第1モノマーは、特開昭54-63025号公報、特開昭58-154591号公報、特開昭63-222183号公報、特開平5-107511号公報、特開平6-41157号公報、特表平7-502053号公報等に示された公知の方法等によって製造することができる。

【0021】第2モノマーは、前記一般式(2)で示されるシリル基含有モノマーである。第2モノマーはさらに、R<sup>6</sup>〜R<sup>8</sup>が、①炭素数1〜10のアルキル基、炭素数1〜10のアルコキシ基又は炭素数6〜14のアリールオキシ基のみからなる化合物、②酸素原子を含む炭素数1〜10のアルキル基を含む化合物、又は③窒素原子を含む炭素数1〜10のアルキル基を含む化合物等に分類することができる。

【0022】前記①に属する第2モノマーの具体例としては、例えばメトキシジメチルビニルシラン、トリメトキシビニルシラン、（3-メタクリロイルオキシプロピル）メトキシジメチルシラン、（3-メタクリロイルオキシプロピル）ジメトキシメチルシラン、（3-ビニルベンジルアミノプロピル）トリメトキシシラン、（3-メタクリロイルオキシプロピル）トリメトキシシラン等のメトキシシラン類、エトキシジメチルビニルシラン、トリエトキシビニルシラン、アリルトリエトキシシラン、（3-ビニルベンジルアミノプロピル）トリエトキシシラン等のエトキシシラン類、ジメチルイソブトキシビニルシラン、ジメチルイソペンチルオキシビニルシラン、トリス（2-メトキシエトキシ）ビニルシラン、トリイソプロポキシビニルシラン等のアルキルオキシシラン類、アリルオキシジメチルビニルシラン等のアルケニルオキシシラン類、トリフェノキシビニルシラン等のフェノキシシラン類等が挙げられる。

【0023】前記②に属する第2モノマーの具体例としては、例えば（2-（2-エトキシエトキシ）エトキシ）ジメチルビニルシラン、ジアセトキシメチルビニル

シラン、トリアセトキシビニルシラン等が挙げられる。

【0024】前記③に属する第2モノマーの具体例としては、例えば（3-アミノフェノキシ）ジメチルビニルシラン、（4-アミノフェノキシ）ジメチルビニルシラン等を挙げることができる。

【0025】これらのシリル基含有モノマーの中でも、基材等に対する密着性及び耐久性の面で十分な性能を発揮できるトリアルコキシシランが最も好ましい。これは、反応性の高い3個のアルコキシ基の介在によりポリマー分子間のシリル基による架橋又は同一ポリマー分子内のシリル基同士の結合、あるいはそれらの強い相互作用によって強固な密着性が達成できるだけでなく、ポリマーと素材表面との結合又は強い相互作用も喚起し、素材表面にシランの安定層が形成できるためと考えられる。これに対して、従来のビニルトリクロロシラン、アリルトリクロロシラン等のクロロシラン類を使用すると、反応性の高いクロロシリル基の反応だけでなく、重合及び貯蔵中に生成する塩化水素が、不安定なホスホリルコリン基やシリル基に作用して加水分解、エステル交換、ゲル化等の悪影響を及ぼす。

【0026】本発明の共重合体は、構成単位として、前記第1モノマー及び第2モノマーの他に、ラジカル共重合可能な他のモノマーを含有していても良い。他のモノマーとしては、本発明の効果を損なわない限り特に限定されないが、例えば、スチレン、メチルスチレン、（o-, m-又はp-）クロロメチルスチレン、メチルアクリレート、メチルメタクリレート、エチルアクリレート、エチルメタクリレート、ブチルアクリレート、ブチルメタクリレート、アクリル酸、メタクリル酸、アクリル酸アミド、メタクリル酸アミド、2-ヒドロキシエチルアクリレート、2-ヒドロキシエチルメタクリレート、エチルビニルエーテル、ブチルビニルエーテル、N-ビニルピロリドン、塩化ビニル、塩化ビニリデン、エチレン、プロピレン、イソブチレン、アクリロニトリル、又はこれらの混合物等を好ましく挙げることができる。前記各種の他のモノマーは、本発明の効果を損なわないために、構成単位全体中好ましくは70重量%未満、さらに好ましくは50重量%未満であることが望ましい。

【0027】本発明の共重合体は、前記第1モノマーと第2モノマーとのランダム共重合又は交互共重合によって得られる、前記式(3)で示される繰り返し単位を必須の構成単位として有し、それぞれのモノマー構成単位（a, b）が均一に分布した共重合体である。この際、モノマー構成単位（a, b）が均一に分布したとは、例えば後述するrun number等により決定することができる。

【0028】このような共重合体は、第1モノマーと第2モノマーとから、共重合した際に各々の構成単位が均一に分布しうるような適切な組み合わせ及び適切な重合

方法を選択することにより、得ることができる。

【0029】適切な第1モノマーと第2モノマーとの組み合わせとしては、一般には、①共重合性のよいモノマー同士、即ち共役型二重結合を有する共役モノマー同士、②非共役型二重結合を有する非共役モノマー同士、又は③等モルに近いモル比での交互共重合性モノマー同士の各組み合わせを挙げることができる。これらの組み合わせにより、最適なランダム共重合又は交互共重合の組み合わせを得ることができる。

【0030】①共役型二重結合を有する共役モノマー同士の組み合わせとしては、例えば、2-(メタクリロイルオキシ)エチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェートと、(3-メタクリロイルオキシプロピル)トリメトキシシランとの組み合わせ等を挙げることができる。②非共役型二重結合を有する非共役モノマー同士の組み合わせとしては、例えば、2-(アリルオキシ)エチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェートとトリメトキシビニルシランとの組み合わせ等を挙げることができる。また、③交互共重合性モノマー同士の組み合わせとしては、例えば、エチル-

(2'-トリメチルアンモニオエチルホスホリルエチル)マレートとトリメトキシビニルシランとの組み合わせ等を挙げることができる。

【0031】より定量的にこれらの組み合わせを選択する際の指標として、共重合性を表すパラメーターであるモノマー反応性比を用いることができる。即ち、共重合の際の下記式(a)~(d)で表される各反応

(式中、M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>はそれぞれ第1モノマー、第2モノマーを示す)で示される各反応の速度定数をそれぞれ

k<sub>11</sub>、k<sub>12</sub>、k<sub>21</sub>、及びk<sub>22</sub>としたとき、モノマー反応性比r<sub>1</sub>及びr<sub>2</sub>は、それぞれr<sub>1</sub>=k<sub>11</sub>/k<sub>12</sub>、r<sub>2</sub>=k<sub>22</sub>/k<sub>21</sub>である。第1モノマーと第2モノマーとの共重合反応において、r<sub>1</sub>×r<sub>2</sub>の値が1に近い場合(前記①又は②の場合)、ランダム共重合となりやすい。また、r<sub>1</sub>×r<sub>2</sub>の値が0に近い場合(前記③の場合)、交互共重合となりやすい。

【0032】また、適切な第1モノマーと第2モノマーとの重合方法としては、共重合し難い第1モノマーと反応性の高い第2モノマーとの組み合わせを選択した場合、一方のモノマーを反応系内に徐々に滴下することにより系内の前記モノマー濃度を常に高めながら重合を行う方法、又は共重合し難い第1モノマーと第2モノマーとの混合物を滴下と同時に速やかに反応を完結させるこの操作を繰り返す方法等、均一な共重合体を得るために通常用いられる全ての方法を用いることができる。

【0033】前記適切な共重合によって得られた共重合

体中にそれぞれのモノマー構成単位が均一に分布しているかどうかは、共重合体のミクロ構造の解析によって確認することができる。特に本発明の効果をj得るのに十分な均一性を有しているかどうかの指標の一つとして、run number(R)を挙げるjことができる。runとは、共重合体中に存在する連続した同一モノマーの連鎖のことであり、run numberの値Rは、共重合体中のモノマー構成単位100個当たりに存在する全てのrunの数と定義される。例えば完全な交互共重合体の場合R=100となり、A-B型のブロック共重合体の場合はR=2となる。即ち、run numberは、共重合体の交互性を示す部分である、第1モノマーと第2モノマーとの結合の多さの指標となる。

【0034】そして、run numberはモノマー反応性比と相関し、重合初期の転化率の低い状態では式(e)によって求めることができ、また反応が進行し高転化率となった状態では式(f)によって平均の値(R)を求めることができる。本発明の共重合体において、モノマー構成単位(a、b)が均一に分布する指標としてrun numberを用いた場合、生体適合性、防汚性等の機能と、密着性、耐久性等の機能とを同時に満足させるには、R値が8以上、特に10以上が好ましい。

【0035】

【数1】

$$R = \frac{400F_1(1-F_1)}{1+[1+4(r_1r_2-1)F_1(1-F_1)]^{1/2}} \quad \dots (e)$$

【0036】

【数2】

$$R = \frac{1}{m} \int_0^1 R dm \quad \dots (f)$$

【0037】式(e)及び(f)中、F<sub>1</sub>は共重合体中の第1モノマーのモル分率を、mは重合率をそれぞれ示す(高分子学会編著「共重合1-反応解析」培風館(1975)参照)。

【0038】本発明の共重合体は、数平均分子量が5000~300000である。数平均分子量が5000未満の場合、1分子当たりのシシル基濃度が少なくなり且つ物理的吸着効果も小さくなることから基材等との密着性及び耐久性が不十分となる。また数平均分子量が300000を超えると、溶液粘度が高くなり取り扱いや薄いコーティング層の作成が困難となる。

【0039】本発明の共重合体において、第1モノマーと第2モノマーとの構成比はモル比で95:5~50:50、好ましくは90:10~70:30である。第1モノマーのモル比が50%未満の場合、生体適合性、防汚性等の機能が低下しやすくなる。第2モノマーのモル比が5%未満の場合、密着性及び耐久性が不十分となり、また5.0%を超えると生体適合性、防汚性等の機能が低下しやすくなりさらに重合の際にポリシランを形成しゲル化を起しやすくなる。

【0040】本発明の共重合体を製造する際の反応操作としては、前述の共重合体構造及び本発明の効果を損なわない限り特に限定されないが、溶液重合、懸濁重合、乳化重合、塊状重合等の通常のラジカル重合に用いられる方法を使用することができ、特に溶液重合が好ましい。

【0041】重合反応に際して、重合開始剤を加えることができる。重合開始剤としては特に限定されず、通常のラジカル重合用重合開始剤を用いることができる。具体的には、ベンゾイルパーオキサイド、*t*-ブチルパーオキシ-2-エチルヘキサノエート、サクシニルパーオキサイド、グルタルパーオキサイド、サクシニルパーオキシグルタレート、*t*-ブチルパーオキシマレート、*t*-ブチルパーオキシビバレート、ジ-2-エトキシエチルパーオキシカーボネート、3-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルブチルパーオキシビバレート等の有機過酸化物；アゾビスイソブチロニトリル、ジメチル-2, 2'-アゾビスイソブチレート、1-(1-シアノ-1-メチルエチル)アゾ)ホルムアミド、2, 2'-アゾビス(2-メチル-N-フェニルプロピオンアミジン)ジハイドロクロライド、2, 2'-アゾビス(2-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)-プロピオンアミド)、2, 2'-アゾビス(2-メチルプロピオンアミド)ジハイドレート、4, 4'-アゾビス(4-シアノペンタン酸)、2, 2'-アゾビス(2-(ヒドロキシメチル)プロピオニトリル)等のアゾ化合物等が挙げられ、使用に際しては単独若しくは混合物として用いることができる。

【0042】前記溶液重合を行う際の溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、エチレングリコール、グリセリン、テトラヒドロフラン、アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン、アセトニトリル、ニトロベンゼン、及びこれらの混合物等を挙げることができる。なお、重合溶媒としてアルコール類を使用した場合、アルコール類が、シリル基に結合しているアルコキシ基又はアリールオキシ基と置換する可能性があり、得られる重合体中のシリル基と仕込んだシリル基含有モノマーとの化学構造が変化する場合がある。

【0043】重合反応において、溶媒中に水分が多量に存在すると、シリル基が加水分解しシラノール基となり、ガラスや金属等の容器に結合しあるいはポリシランを形成する可能性があるのが好ましくない。したがって、このような場合には重合前に溶媒の脱水処理を行うことが好ましい。

【0044】前記重合反応を行う際の重合条件としては、重合温度5~100℃で重合時間10分間~20時間の範囲が好ましい。モノマー及び重合開始剤は、初めから溶解させておいてもよく、後から逐次あるいは連続的に添加してもよい。また、生成する共重合体の分子量

を制御するために連鎖移動剤を使用してもよい。重合開始剤の使用量は、モノマー成分100重量部に対して、好ましくは0.01~20重量部であり、さらに好ましくは0.1~10重量部である。

【0045】重合反応終了後、得られた生成物を精製し残留モノマー等を除去することにより、本発明の共重合体を得ることができる。精製する方法としては、再沈殿、限外濾過等の通常の方法が使用できるが、水分が存在するとシリル基がシラノール基へと加水分解するため、水分を取り除いた雰囲気下で精製することが好ましい。

【0046】なお、重合条件によっては、重合転化率が高くなり、残留モノマーを取り除く必要が無い場合がある。このような場合には、反応が終了した後、反応溶液を精製せずに直接コーティングに供し、後述する本発明の医療用材料を製造することができる。また、反応終了後の反応溶液を水やアルコールに直接溶解又は分散させコーティング溶液とすることもできる。

【0047】本発明の医療用材料は、基材表面に本発明の共重合体がコーティングされたものである。

【0048】前記基材としては、特に限定されないが、ガラス、セラミックス又は金属等を使用することができる。

【0049】前記ガラスとしては、通常の工業的に用いられているケイ酸塩ガラスの他に、生体用ガラスとして用いられているものも含まれる。例えば、アルミノケイ酸ガラス等の生体不活性な生体用ガラス；又は酸化カルシウム及び五酸化リンを含有する非結晶ガラスや結晶ガラス、水酸化アバタイト、リン酸三カルシウム多孔質体、酸化カルシウム-アルミナ-五酸化リン系多孔質体、酸化カルシウム及び五酸化リンを含有するガラス繊維などの生体中で分解、吸収、反応、析出などを起こす生体活性な生体用ガラス等がある。また、酸素担体、分離膜、吸着材などに利用されている多孔質ガラスも含まれる。

【0050】前記セラミックスとしては、従来からの窯業として生産される製品の他に、ニューセラミックス、ファインセラミックス、あるいはアドバンスドセラミックスと呼ばれるもの等広範なものも含まれるが、生体関連に用いられる医用セラミックスが最も好ましい。医用セラミックスとしては、アルミナ、ジルコニア、カーボン、窒化硅素、炭化硅素などの生体中ではほとんど変化しない生体不活性セラミックス；又は水酸化アバタイト、リン酸三カルシウム、リン酸四カルシウム、生体ガラスなどの生体中で分解、吸収、反応などを起こす生体活性セラミックス等が挙げられる。

【0051】前記金属としては、ステンレス鋼、Co-Cr合金、チタン及びチタン合金、Ni-Ti合金、タンタルなどがあり、通常医用金属材料と呼ばれるものが



【0052】コーティングの方法としては、本発明の共重合体0.1～60重量%を水に溶解若しくは分散させたものをコーティング溶液とし、これを基材に1分間～1時間接触させる方法が挙げられる。この際、コーティング溶液を60℃以上に加熱するかあるいはコーティング溶液を酢酸等でpH3～5程度の酸性とすることにより、効率良くコーティングを行うことができる。コーティング終了後には、軽く水で洗浄した後、室温で12～24時間、若しくは50～70℃で6～12時間、若しくは90～120℃で1～4時間乾燥することが好ましい。

【0053】コーティングの別の方法としては、本発明の共重合体0.1～60重量%をアルコールに溶解若しくは分散させたものに0.5～50重量%の水を加えてコーティング溶液を調製し、これを基材に1分間～1時間接触させる方法が挙げられる。コーティング溶液を調製する際に加える水は、シリル基を加水分解させるために、溶液中のシリル基の等モル以上加えることが好ましい。またコーティングの際には、コーティング溶液を60℃以上に加熱するかあるいはコーティング溶液を酢酸等でpH3～5程度の酸性とすることにより、効率良くコーティングを行うことができる。コーティング終了後には、軽くアルコールで洗浄した後、室温で12～24時間、若しくは50～70℃で6～12時間、若しくは90～120℃で30分間～4時間乾燥することが好ましい。

【0054】コーティングのさらに別の方法としては、本発明の共重合体0.1～80重量%を水又は有機溶媒に溶解若しくは分散させたものをコーティング溶液とし、これを基材に直接塗り付け乾燥させる方法が挙げられる。コーティング溶液を直接塗り付ける方法としては、はけ、ローラー、ブレード等で塗り付ける通常の方法の他に、スプレーで吹き付ける方法、スピコート、ディップコート等の手法を用いることができる。

【0055】本発明の医療用材料の用途としては、生体関連物質と接触する器具及び装置を挙げることができる。生体関連物質とは、酵素及び抗体等の蛋白質、グルタチオンなどのペプチド、血小板あるいは白血球等の各種血球細胞を含む各種血液由来物質、又は各種浮遊細胞等である。

【0056】生体関連物質と接触する器具及び装置としては、特に限定されず、生体適合性が高いことが好ましい各種の器具及び装置を挙げることができる。具体的には例えば、人工臓器、血液回路、人工心肺回路、臨床検査で用いられる各種臨床検査機器あるいは臨床検査器具\*

\*等の反応容器、注射針、カニューレ、カテーテル、ガイドワイヤー、スラント、ファイバースコープ、センサー、ノズル、攪拌器具、ガラスビーズ、金属微粒子、磁性微粒子、バイオリクター、ゲル濾過カラム、キャピラリーカラム等が挙げられる。

【0057】本発明の医療用材料は、ホスホリルコリン基を含むポリマーの表面層を有することから、高い親水性の表面を持つ。従って、本発明の医療用材料は、曇り防止、結露防止等の効果を持つ医療用材料として使用することも可能である。

【0058】

【発明の効果】本発明の共重合体は、コーティングする器具あるいは装置に対し接触させ乾燥させるという非常に簡便な操作で、基材表面と化学結合したリン脂質類似構造を有する共重合体のコーティング層を形成させることができる。また、このコーティング層は、シリル基とホスホリルコリン基とを適切な組成で且つ均一に分布した状態で含有するため、シリル基部分が材料表面と、又はシリル基同士で強固に結合することにより形成され、且つその表面には水溶性が高く、生体適合性の優れたホスホリルコリン基部分が表面層を形成する多相構造となり、高い耐久性と高い生体適合性を合わせ持つものである。従って、本発明の共重合体は、基材に高い耐久性と高い生体適合性とを合わせ持つコーティング層を簡便に形成することができるコーティング材料等として有用である。

【0059】また、本発明の医療用材料は、前記コーティング材料が表面にコーティングされているので、高い耐久性と高い生体適合性とを同時に兼ね備えている。

【0060】

【実施例】以下実施例によりさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、以下の実施例において、重合率、モノマー反応性比、及びモル分率は、次の各式により求めた。

【0061】重合率

反応混合物を所定時間ごとにサンプリングし、270MHzのプロトンNMRによりモノマー濃度を測定して求めた。

【0062】モノマー反応性比

重合率 $m$ と、反応系中の第1モノマーのモル分率 $f_1$ との関係式(9)により $r_1$ と $r_2$ とが最適化されるような値をコンピュータにより求めた。

【0063】

【数3】

$$m = 1 - \left\{ \left( \frac{f_1}{f_1^0} \right)^{\frac{r_2}{1-r_2}} \left( \frac{1-f_1}{1-f_1^0} \right)^{\frac{r_1}{1-r_1}} \left[ \frac{1-r_2-(2-r_1-r_2)f_1^0}{1-r_2-(2-r_1-r_2)f_1} \right]^{\frac{1-r_1r_2}{(1-r_1)(1-r_2)}} \right\} \dots (9)$$

(式中、 $f_1^0$ は第1モノマーの仕込みモル分率、 $r_1$ 及び $r_2$ はそれぞれ第1モノマー及び第2モノマーのモノマー反応性比である。)

## 【0064】共重合体の第1モノマーのモル分率F

## 、(計算値)

モノマー組成と共重合体組成の関係式(h)より求めた。

## 【0065】

## 【数4】

$$F_1 = \frac{r_1 f_1^2 + f_1 f_2}{r_1 f_1^2 + 2 f_1 f_2 + r_2 f_2^2} \dots (h)$$

## 【0066】run number

run numberの値Rは前記式(e)より求めた。

【0067】実施例1-1a~1-1b 2-(メタクリロイルオキシ)エチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェートと、3-(メタクリロイルオキシプロピル)トリメトキシシランとの共重合体

2-(メタクリロイルオキシ)エチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート(以下、MPCと略称する)及び3-(メタクリロイルオキシプロピル)トリメトキシシラン(以下、M3MSと略称する)からなるMPCモル分率0.6に調製したモノマー混合物20gにエタノール60gを加え均一溶液とし、十分窒素置換した後、さらに重合開始剤としてt-ブチルパーオキシバレート0.4gを加え、60℃で共重合させた。一定時間ごとにサンプリングし、プロトンNMRでそれぞれのモノマー濃度を測定し、重合率mと、反応系内の第1モノマーのモル分率 $f_1$ とを求め、さらに関係式(g)により、 $r_1$ と $r_2$ とが最適化されるような値を、コンピュータにより求めた。また、重合率が27%のときの反応溶液をメチルエチルケトンに滴下し共重合体を析出させ、濾過後、真空乾燥し白色粉末を得た。IR及びGPC測定を行ったところ以下の結果が得られ、得られたものがMPCとM3MSとの共重合体であることを確認した。

【0068】IR: 970 cm<sup>-1</sup> (N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、1090 cm<sup>-1</sup> (C-O-C)、1170 cm<sup>-1</sup> (Si-O)、1240 cm<sup>-1</sup> (P-O)、1720 cm<sup>-1</sup> (C=O)

GPC: 数平均分子量; 58000、重量平均分子量; 145000

さらに、ケルダール分析法による窒素量の測定により実測した、共重合体中のMPC構成単位の前記式(e)より求めた。61であった。

【0069】さらに、MPCモノマーの仕込みモル分率を0.9とした他は同様に操作して重合を行った。得られた2例の結果をそれぞれ実施例1-1a及び1-1bとして、表1に示す。

【0070】実施例1-2a~1-2b 2-(アリロキシ)エチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェートと、トリメトキシビニルシランとの共重合体

MPCの代わりに2-(アリロキシ)エチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート(以下、APCと略称する)を、またM3MSの代わりにトリメトキシビニルシラン(以下V3MSと略称する)を用い、さらにt-ブチルパーオキシバレート0.4gを1.6gとした他は、実施例1-1a~1-1bと同様に操作して重合を行った。得られた2例の結果をそれぞれ実施例1-2a及び1-2bとして、表1に示す。また、得られた共重合体のIRの測定結果は以下の通りであった。

【0071】IR: 970 cm<sup>-1</sup> (N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、1090 cm<sup>-1</sup> (C-O-C)、1170 cm<sup>-1</sup> (Si-O)、1240 cm<sup>-1</sup> (P-O)、1720 cm<sup>-1</sup> (C=O)

実施例1-3a~1-3b エチル-(2'-トリメチルアンモニオエチルホスホリル)フマレートと、トリメトキシビニルシランとの共重合体

MPCの代わりにエチル-(2'-トリメチルアンモニオエチルホスホリル)フマレート(以下、EPFと略称する)を、またM3MSの代わりにV3MSを用い、さらにt-ブチルパーオキシバレート0.4gを1.2gとした他は、実施例1-1a~1-1bと同様に操作して重合を行った。得られた2例の結果をそれぞれ実施例1-3a及び1-3bとして、表1に示す。また、得られた共重合体のIRの測定結果は以下の通りであった。

【0072】IR: 970 cm<sup>-1</sup> (N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、1090 cm<sup>-1</sup> (C-O-C)、1170 cm<sup>-1</sup> (Si-O)、1240 cm<sup>-1</sup> (P-O)、1720 cm<sup>-1</sup> (C=O)

実施例1-4a~1-4b 2-(p-ビニルベンジル)エチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェートと、(3-メタクリロイルオキシプロピル)トリメトキシシランとの共重合体

MPCの代わりに2-(p-ビニルベンジル)エチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート(以下、VPCと略称する)を用いた他は、実施例1-1a~1-1bと同様に操作して重合を行った。得られた2例の結果をそれぞれ実施例1-4a及び1-4bとして、表1に示す。また、得られた共重合体のIRの測定結果は以下の通りであった。

【0073】IR: 970 cm<sup>-1</sup> (N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、1090 cm<sup>-1</sup> (C-O-C)、1170 cm<sup>-1</sup> (Si-O)、1240 cm<sup>-1</sup> (P-O)、1720 cm<sup>-1</sup> (C=O)

実施例1-5a~1-5b 2-(メタクリロイルオキシ)エチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェートと、(3-メタクリロイルオキシプロピル)ジメトキシメチルシランとの共重合体

M3MSの代わりに(3-メタクリロイルオキシプロピ

ル)ジメトキシメチルシラン(以下、M2MSと略称する)を用いた他は、実施例1-1a~1-1bと同様に操作して重合を行った。得られた2例の結果をそれぞれ実施例1-5a及び1-5bとして、表1に示す。また、得られた共重合体のIRの測定結果は以下の通りであった。

【0074】IR:  $970\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ )、 $1090\text{ cm}^{-1}$  (C-O-C)、 $1170\text{ cm}^{-1}$  (Si-O)、 $1240\text{ cm}^{-1}$  (P-O)、 $1720\text{ cm}^{-1}$  (C=O)

実施例1-6a~1-6b 2-(メタクリロイルオキシ)エチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェートと、(3-メタクリロイルオキシプロピル)メトキシジメチルシランとの共重合体

M3MSの代わりに(3-メタクリロイルオキシプロピル)メトキシジメチルシラン(以下、M1MSと略称する)を用いた他は、実施例1-1a~1-1bと同様に操作して重合を行った。得られた2例の結果をそれぞれ実施例1-6a及び1-6bとして、表1に示す。また、得られた共重合体のIRの測定結果は以下の通りであった。

【0075】IR:  $970\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ )、 $1090\text{ cm}^{-1}$  (C-O-C)、 $1170\text{ cm}^{-1}$  (Si-O)、 $1240\text{ cm}^{-1}$  (P-O)、 $1720\text{ cm}^{-1}$  (C=O)

比較例1-1a~1-1b 2-(メタクリロイルオキシ)エチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホ

\*スフェートと、トリメトキシビニルシランとの共重合体 M3MSの代わりにV3MSを用い、またt-ブチルパーオキシビバレート0.4gを0.8gとした他は、実施例1-1a~1-1bと同様に操作して重合を行った。得られた2例の結果をそれぞれ比較例1-1a及び1-1bとして、表1に示す。また、得られた共重合体のIRの測定結果は以下の通りであった。

【0076】IR:  $970\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ )、 $1090\text{ cm}^{-1}$  (C-O-C)、 $1170\text{ cm}^{-1}$  (Si-O)、 $1240\text{ cm}^{-1}$  (P-O)、 $1720\text{ cm}^{-1}$  (C=O)

比較例1-2a~1-2b 2-(アリルオキシ)エチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェートと、3-(メタクリロイルオキシプロピル)トリメトキシシランとの共重合体

MPCの代わりにAPCを用い、またt-ブチルパーオキシビバレート0.4gを1.6gとした他は、実施例1-1a~1-1bと同様に操作して重合を行った。得られた2例の結果をそれぞれ比較例1-2a及び1-2bとして、表1に示す。また、得られた共重合体のIRの測定結果は以下の通りであった。

【0077】IR:  $970\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ )、 $1090\text{ cm}^{-1}$  (C-O-C)、 $1170\text{ cm}^{-1}$  (Si-O)、 $1240\text{ cm}^{-1}$  (P-O)、 $1720\text{ cm}^{-1}$  (C=O)

【0078】

【表1】

| 実施例<br>及び<br>比較例 | 第1モノ<br>マー (仕<br>込みモル<br>分率) | 第2<br>モノ<br>マー | モノマー<br>反応性比 |       | 計算値                                |                           | 実測値                |                                    |            |
|------------------|------------------------------|----------------|--------------|-------|------------------------------------|---------------------------|--------------------|------------------------------------|------------|
|                  |                              |                | $r_1$        | $r_2$ | 共重合体<br>第1モノ<br>マー組成<br>(モル<br>分率) | run<br>num-<br>ber<br>(R) | 重<br>合<br>率<br>(%) | 共重合体<br>第2モノ<br>マー組成<br>(モル<br>分率) | 数平均<br>分子量 |
| 実施例1-1a          | MPC(0.6)                     | M3MS           | 0.99         | 0.76  | 0.62                               | 50                        | 35                 | 0.61                               | 58000      |
| 実施例1-1b          | MPC(0.9)                     | M3MS           | 0.98         | 0.95  | 0.90                               | 18                        | 31                 | 0.90                               | 70000      |
| 実施例1-2a          | APC(0.6)                     | V3MS           | 0.59         | 0.62  | 0.57                               | 61                        | 24                 | 0.43                               | 14000      |
| 実施例1-2b          | APC(0.9)                     | V3MS           | 0.61         | 0.63  | 0.86                               | 26                        | 29                 | 0.84                               | 7000       |
| 実施例1-3a          | EPF(0.6)                     | V3MS           | 0.003        | 0.002 | 0.50                               | 100                       | 29                 | 0.50                               | 15000      |
| 実施例1-3b          | EPF(0.9)                     | V3MS           | 0.006        | 0.003 | 0.51                               | 97                        | 15                 | 0.54                               | 10000      |
| 実施例1-4a          | VPC(0.6)                     | M3MS           | 0.51         | 0.27  | 0.60                               | 68                        | 36                 | 0.60                               | 55000      |
| 実施例1-4b          | VPC(0.9)                     | M3MS           | 0.53         | 0.28  | 0.85                               | 29                        | 28                 | 0.85                               | 68000      |
| 実施例1-5a          | MPC(0.6)                     | M2MS           | 1.00         | 1.08  | 0.59                               | 47                        | 22                 | 0.60                               | 56000      |
| 実施例1-5b          | MPC(0.9)                     | M2MS           | 1.00         | 1.19  | 0.88                               | 18                        | 32                 | 0.90                               | 71000      |
| 実施例1-6a          | MPC(0.6)                     | M1MS           | 0.98         | 1.04  | 0.59                               | 48                        | 35                 | 0.59                               | 57000      |
| 実施例1-6b          | MPC(0.9)                     | M1MS           | 1.00         | 1.20  | 0.90                               | 18                        | 28                 | 0.90                               | 69000      |
| 比較例1-1a          | MPC(0.6)                     | V3MS           | 40           | 0.009 | 0.98                               | 3.2                       | 28                 | 0.98                               | 51000      |
| 比較例1-1b          | MPC(0.9)                     | V3MS           | 52           | 0.005 | 1.00                               | 1.1                       | 34                 | 1.00                               | 59000      |
| 比較例1-2a          | APC(0.6)                     | M3MS           | 0.0005       | 210   | 0.007                              | 1.4                       | 25                 | 0.002                              | 32000      |
| 比較例1-2b          | APC(0.9)                     | M3MS           | 0.0005       | 245   | 0.034                              | 6.8                       | 11                 | 0.11                               | 18000      |

【0079】表1中、第1モノマー及び第2モノマーを示す略語は以下の通りである。

【0080】MPC: 2-(メタクリロイルオキシ)エチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート

APC: 2-(アリルオキシ)エチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート

EPF: エチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスホリル)フマレート

VPC: 2-(p-ビニルベンジル)エチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート

M3MS: 3-(メタクリロイルオキシプロピル)トリメトキシシラン

50 V3MS: トリメトキシビニルシラン

M2MS: (3-メタクリロイルオキシプロピル) ジメトキシメチルシラン

M1MS: (3-メタクリロイルオキシプロピル) メトキシジメチルシラン

#### 実施例 1-7a~1-7c

MPC (第1モノマー) と M3MS (第2モノマー) とからなり、MPC モル分率 0.6 に調製したモノマー混合物 20g にエタノール 60g を加え均一溶液とし十分窒素置換した後、t-ブチルパーオキシビバレート 0.4g を加え、60℃で10時間共重合させた。反応終了後、反応溶液の状態 (ゲル生成の有無) を目視で観察した後、反応溶液をメチルエチルケトンに滴下し共重合体を析出させ、濾過後、真空乾燥し白色粉末を収率 85% で得た。IR 及び GPC 測定を行い、得られたものが MPC と M3MS との共重合体であることを確認した。また、測定した数平均分子量は 58,000、重量平均分子量は 110,000 であった。さらに、ケルダール分析法による窒素量の測定により実測した、共重合体中の MPC 構成単位のマール分率は 0.61 であった。

【0081】さらに、MPC モノマーの仕込みモール分率を 0.9 及び 0.95 とした他は同様に操作して重合を行った。得られた 3 例の結果をそれぞれ実施例 1-7a、1-7b 及び 1-7c とし、表 2 に示す。

#### 【0082】比較例 1-3a~1-3b

MPC モノマーの仕込みモール分率を 0.15 及び 0.98 とした他は実施例 1-7 と同様に操作して重合を行った。得られた 2 例の結果をそれぞれ比較例 1-3a 及び 1-3b とし、表 2 に示す。

#### 【0083】実施例 1-8a~1-8b

VPC (第1モノマー) と M3MS (第2モノマー) とからなり、BPC モル分率 0.5 に調製したモノマー混合物 20g に t-ブチルパーオキシビバレート 0.4g を加え、さらにエタノール 60g を加え均一溶液とし十分窒素置換した後、60℃で10時間共重合させた。反応終了後、反応溶液をメチルエチルケトンに滴下し共重合体を析出させ、濾過後、真空乾燥し白色粉末を収率 80% で得た。IR 及び GPC 測定を行い、得られたものが BPC と M3MS との共重合体であることを確認した。また、測定した数平均分子量は 53,000、重量平均分子量は 98,000 であった。さらに、ケルダール分析法による窒素量の測定により実測した、共重合体中の MPC 構成単位のマール分率は 0.51 であった。

【0084】さらに、VPC モノマーの仕込みモール分率を 0.95 とした他は同様に操作して重合を行った。得られた 2 例の結果をそれぞれ実施例 1-8a 及び 1-8b とし、表 2 に示す。

#### 【0085】比較例 1-4a~1-4b

VPC モノマーの仕込みモール分率を 0.25 及び 0.98 とした他は実施例 1-8 と同様に操作して重合を行った。得られた 2 例の結果をそれぞれ比較例 1-4a 及び

1-4b とし、表 2 に示す。

【0086】

【表 2】

| 実施例<br>及び<br>比較例 | 第一モノ<br>マー仕込<br>みモール分<br>率 | 収<br>率<br>(%) | 数平均<br>分子量<br>(Mn) | 共重合体<br>第一モノ<br>マー組成<br>(モール<br>分率) | 平均 run<br>number |         | 重合溶液<br>の状態<br>(ゲル生<br>成の有無) <sup>1)</sup> |
|------------------|----------------------------|---------------|--------------------|-------------------------------------|------------------|---------|--|
|                  |                            |               |                    |                                     | 実測<br>値          | 計算<br>値 |  |
| 実施例 1-7a         | 0.60                       | 85            | 58000              | 0.61                                | —                | 51      | ○  |
| 実施例 1-7b         | 0.90                       | 83            | 67000              | 0.90                                | —                | 18      | ○  |
| 実施例 1-7c         | 0.95                       | 81            | 70000              | 0.94                                | —                | 10      | ○  |
| 比較例 1-3a         | 0.15                       | 87            | 48000              | 0.25                                | —                | 36      | ×  |
| 比較例 1-3b         | 0.98                       | 84            | 72000              | 0.97                                | —                | 4       | ○  |
| 実施例 1-8a         | 0.50                       | 84            | 53000              | 0.51                                | 69               | 71      | ○  |
| 実施例 1-8b         | 0.95                       | 86            | 66000              | 0.94                                | 12               | 10      | ○  |
| 比較例 1-4a         | 0.25                       | 82            | 45000              | 0.30                                | 51               | 53      | ×  |
| 比較例 1-4b         | 0.98                       | 86            | 68000              | 0.98                                | 3                | 4       | ○  |

<sup>1)</sup> ○: 透明な均一溶液、×: ゲルが生成

#### 【0087】比較例 1-5

M3MS の代わりに (3-メタクリロイルオキシプロピル) トリクロロシランを用いた他は、実施例 1-7c と同様に操作して重合を行った。その結果、収率 75% で、数平均分子量 75000 の MPC と (3-メタクリロイルオキシプロピル) トリクロロシランとの共重合体 が得られた。

#### 【0088】比較例 1-6

M3MS の代わりに (3-メタクリロイルオキシプロピル) トリクロロシランを用いた他は、実施例 1-7a と同様に操作して重合を行った。その結果、重合途中でゲルが生成した。

#### 【0089】実施例 1-9 (3元共重合体)

MPC と M3MS とからなり MPC モル分率 0.6 に調製したモノマー混合物の代わりに、MPC、M3MS 及び n-ブチルメタクリレートのマール比が 4:3:3 になるように調製したモノマー混合物を用いた他は、実施例 1-7 と同様に操作して重合を行った。その結果、収率 85% で数平均分子量 53000 の MPC、M3MS 及び n-ブチルメタクリレートの 3 元共重合体を得た。また、得られた共重合体の IR の測定結果は、以下の通りであった。

【0090】IR: 970 cm<sup>-1</sup> (N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、1090 cm<sup>-1</sup> (C-O-C)、1170 cm<sup>-1</sup> (Si-O)、1240 cm<sup>-1</sup> (P-O)、1720 cm<sup>-1</sup> (C=O)

#### 実施例 1-10 (3元共重合体)

MPC と M3MS とからなり MPC モル分率 0.6 に調製したモノマー混合物の代わりに、MPC、M3MS 及び スチレンのマール比が 4:3:3 になるように調製したモノマー混合物を用いた他は、実施例 1-7 と同様に操作して重合を行った。その結果、収率 83% で数平均分子量 55000 の MPC、M3MS 及び スチレンの 3 元

21

共重合体を得た。また、得られた共重合体のIRの測定結果は、以下の通りであった。

【0091】IR:  $970\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ )、 $1090\text{ cm}^{-1}$  (C-O-C)、 $1170\text{ cm}^{-1}$  (Si-O)、 $1240\text{ cm}^{-1}$  (P-O)、 $1720\text{ cm}^{-1}$  (C=O)

#### 実施例2

実施例1-1a~1-8bで得られた共重合体をエタノールに溶解して作成した15重量%の共重合体溶液15重量部に、水0.5重量部と酢酸0.1重量部を加えてコーティング溶液とした。それぞれのコーティング溶液中に、予め1Nの水酸化ナトリウム水溶液で洗浄したカバーガラスを10分間浸漬し、コーティングを行い、エタノールで軽く洗浄後、70℃で6時間乾燥させた。これらのコーティングされたカバーガラスについて、下記の蛋白質吸着試験を行い蛋白質の吸着量を求めた。結果を表3に示す。

【0092】また、コーティング直後のカバーガラス表面のリン含有量と、100時間流れの強い流水中に保持した後のカバーガラス表面のリン含有量とをX線光電子分光計により測定し、両者を比較することにより、コーティング層の耐久性を測定した。即ちコーティングされたカバーガラス表面のリン含有量に比例する光電子ピーク(2p;  $134\text{ eV}$ )の強度ならびに相対強度を測定することにより、コーティング層のはがれの程度を評価した。測定したコーティング直後にX線光電子分光計にて測定したピーク強度Ia、100時間流れの強い流水中に保持した後に測定したピーク強度Ib、及び相対強度Ib/Iaの値を表3に示す。Ib/Iaの値が小さい程はがれの量が多く、共重合体のカバーガラスへの密着強度が劣ることを示している。

#### 【0093】蛋白質吸着量測定試験

蛍光物質であるフルオレセインイソチオシアネート(以下、FITCと略す)をやぎ抗体に修飾し、FITC標識抗体を調製した。このFITC標識抗体を0.2mg/ml溶解したリン酸緩衝液(pH7.4)中にコーティングされたカバーガラスなどの試験板を浸漬し、4℃で24時間インキュベーションを行い蛋白質を吸着させた。又は、コーティングされたセルについて測定する場合は、セル中に前記FITC標識抗体を0.2mg/ml溶解したリン酸緩衝液を満し、4℃で24時間インキュベーションを行い蛋白質を吸着させた。その後蛋白質の吸着した試験板、セル等を水で軽く洗浄し、5mlの1%ドデシル硫酸ナトリウム溶液で、吸着した蛋白質を溶出させた。蛋白質溶出液の蛍光強度を測定し、予め作成した検量線と比較することにより、蛋白質吸着量を評価した。

【0094】

【表3】

22

| コーティングに<br>用いた共重合体 | 蛋白質吸着量<br>(ng/cm <sup>2</sup> ) | 光電子ピーク強度 |     |       |
|--------------------|---------------------------------|----------|-----|-------|
|                    |                                 | Ia       | Ib  | Ib/Ia |
| 実施例1-1a            | 4                               | 305      | 302 | 0.99  |
| 実施例1-1b            | 3                               | 344      | 351 | 1.02  |
| 実施例1-2a            | 5                               | 289      | 280 | 0.97  |
| 実施例1-2b            | 4                               | 334      | 331 | 0.99  |
| 実施例1-3a            | 4                               | 302      | 308 | 1.02  |
| 実施例1-3b            | 5                               | 301      | 301 | 1.00  |
| 実施例1-4a            | 5                               | 304      | 307 | 1.01  |
| 実施例1-4b            | 4                               | 322      | 328 | 1.02  |
| 実施例1-5a            | 7                               | 309      | 272 | 0.88  |
| 実施例1-5b            | 5                               | 340      | 296 | 0.87  |
| 実施例1-6a            | 8                               | 302      | 245 | 0.81  |
| 実施例1-6b            | 6                               | 332      | 262 | 0.79  |
| 実施例1-7a            | 4                               | 307      | 307 | 1.00  |
| 実施例1-7b            | 3                               | 343      | 310 | 1.01  |
| 実施例1-7c            | 3                               | 355      | 337 | 0.95  |
| 実施例1-8a            | 5                               | 302      | 299 | 0.99  |
| 実施例1-8b            | 3                               | 342      | 335 | 0.98  |

#### 【0095】比較例2

比較例1-1a~1-5で得られた共重合体、及びMPCの単独の重合体(ホモMPC)を用いた他は実施例2と同様に操作し、それぞれのコーティング層の蛋白質吸着量及び耐久性を測定した。また、コーティングを行わないカバーガラスそのままについても蛋白質吸着量及び耐久性を測定した。結果を表4に示す。

【0096】

【表4】

| コーティングに<br>用いた共重合体 | 蛋白質吸着量<br>(ng/cm <sup>2</sup> ) | 光電子ピーク強度 |     |       |
|--------------------|---------------------------------|----------|-----|-------|
|                    |                                 | Ia       | Ib  | Ib/Ia |
| 比較例1-1a            | 50                              | 134      | 27  | 0.20  |
| 比較例1-1b            | 56                              | 121      | 22  | 0.18  |
| 比較例1-2a            | 51                              | 140      | 27  | 0.19  |
| 比較例1-2b            | 47                              | 156      | 37  | 0.24  |
| 比較例1-3a            | 35                              | 205      | 92  | 0.45  |
| 比較例1-3b            | 28                              | 315      | 104 | 0.33  |
| 比較例1-4a            | 42                              | 211      | 82  | 0.39  |
| 比較例1-4b            | 33                              | 302      | 91  | 0.30  |
| 比較例1-5             | 55                              | 305      | 30  | 0.10  |
| ホモMPC              | 60                              | 122      | 12  | 0.10  |
| なし                 | 78                              | 0        | 0   | —     |

#### 【0097】実施例3-1

実施例1-1bで得られた共重合体の10重量%水溶液をコーティング溶液とし、予め1Nの水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した容量1mlのガラス製光学セルを、90℃に加熱したコーティング溶液に5分間浸漬した。コーティング終了後、セルを水で軽く洗浄し、70℃で6時間乾燥させた。このコーティングされたセルに対して、実施例2と同様にコーティング層の蛋白質吸着量及びIb/Ia値を測定したところ、それぞれ3ng/cm<sup>2</sup>、1.01であった。

#### 【0098】比較例3-1

実施例1-1bで得られた共重合体の代わりに、比較例1-1bで得られた共重合体を用いた他は、実施例3-

1と同様にセルをコーティングし、コーティング層の蛋白質吸着量及びI b/I a値を測定したところ、それぞれ55 ng/cm<sup>2</sup>、0.21であった。

#### 【0099】実施例3-2

実施例1-1bで得られた共重合体の10重量%水溶液をコーティング溶液とし、予め1Nの水酸化ナトリウム水溶液で洗浄したステンレス板(10mm×25mm)に塗り付け室温で24時間乾燥させ、コートステンレス板を調製した。このコートステンレス板について、実施例2と同様に蛋白質吸着量を測定したところ、6 ng/cm<sup>2</sup>であった。

【0100】比較のため、コーティングをしないステンレス板を水酸化ナトリウム、次いでエタノールで洗浄した後、同様に蛋白質吸着量を測定したところ、91 ng/cm<sup>2</sup>であった。

\* /cm<sup>2</sup>であった。

#### 【0101】実施例3-3

実施例1-1bで得られた共重合体の10重量%水溶液をコーティング溶液とし、予め1Nの水酸化ナトリウム水溶液で洗浄したガラス板(18mm×18mm)を、コーティング溶液に10分間浸漬した。コーティング終了後、ガラス板をエタノールで軽く洗浄し、70℃で6時間乾燥させた。このコーティングされたガラス板に対して、実施例2と同様にコーティング層の蛋白質吸着量を測定したところ、8 ng/cm<sup>2</sup>であった。

【0102】比較のため、コーティングをしないガラス板を水酸化ナトリウムで洗浄した後、同様に蛋白質吸着量を測定したところ、61 ng/cm<sup>2</sup>であった。

フロントページの続き

(72)発明者 首藤 健志郎  
茨城県つくば市花畑3-7-1 サンライ  
フ関111 202号  
(72)発明者 松山 一夫  
愛知県蒲郡市形原町北浜16-7  
(72)発明者 榎 秀次郎  
茨城県つくば市春日2-20-3

(72)発明者 亀之園 浩治  
茨城県つくば市春日2-17-14  
(72)発明者 中林 宣男  
千葉県松戸市小金原5丁目6番20号  
(72)発明者 石原 一彦  
東京都小平市上水本町6-5-9-201